

氏名	李 祺 家
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3580号
学位授与年月日	平成11年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	Cyclin D1 Overexpression in Rat Two-Stage Bladder Carcinogenesis and Its Relationship with Oncogenes, Tumor Suppressor Genes, and Cell Proliferation (ラット二段階膀胱発癌におけるCyclin D1 過剰発現と癌遺伝子、腫瘍抑制遺伝子および細胞増殖の関連)
論文審査委員	主 査 教 授 福島 昭治 副主査 教 授 岸本 武利 副主査 教 授 森田 隆

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】膀胱癌を含めヒトにおける癌の発生過程において癌遺伝子であるcyclin D1の過剰発現が報告されているが、齧歯類の化学発癌モデルにおいて、その重要性を示した報告は殆どない。今回ラット二段階膀胱発癌におけるcyclinD1, E, 及びK-, H-ras, さらに腫瘍抑制遺伝子 p53とp21の変化を検索し、膀胱前腫瘍病変と癌における細胞増進の関連を検討した。

【方法と結果】6週齢F344雄性ラットに0.05%BBNを4週間飲水投与した後、5% sodium-L-ascorbate (Na-AsA)を混餌投与した膀胱二段階発癌過程において、24週まで経時的にラットをエーテル麻酔下にて屠殺し、膀胱を検索した。免疫組織学的検索において、cyclin D1の過剰発現が前腫瘍性病変である乳頭状ないし結節状(PN)過形成の17%、乳頭腫の66%と移行上皮癌の69%に見られたが、p53核陽性像はPN過形成では見られず、移行上皮癌でもその頻度はわずか2%であった。RT-PCRによる腫瘍でのmRNAの発現は正常と比べcyclinD1, E, では増加したが、p21の発現は減少した。腫瘍では、正常と比べ2倍以上のcyclinD1 mRNA過剰発現を18, 24週において50, 60%に見られた。In situハイブリダイゼーション法を用いcyclin D1, mRNA発現の局在性を検索すると、免疫組織学検索の結果と一致していた。更にPCR-SSCP法で調べた25例の腫瘍においてK-, H-rasおよびp53遺伝子変異は見られなかった。

【考察】Na-AsAをプロモーターとする二段階膀胱発癌のプロモーション過程において、腫瘍細胞のcyclin D1の過剰発現が腫瘍の増殖に重要なメカニズムとなりうる事が明らかにされた。一方、p53の変異は腫瘍では全く見られなかった。これらの結果はcyclin D1過剰発現が膀胱発癌プロモーションに重大な役割を演じることを強く示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究ではラットを用いて二段階膀胱発癌実験を行い、膀胱前癌病変と癌におけるcyclin D1, cyclin E, 及びK-ras, H-ras, 及び腫瘍抑制遺伝子p53とp21の変化を検索し、さらにそれらと細胞増殖との関連を検討した。6週齢F344雄性ラットに0.05%N-butyl-N-(4-hydroxydutyl)nitrosamineを4週間飲料水投与した後、プロモーターである5% sodium L-ascorbate混餌投与した膀胱二段階発癌過程において、24週まで経時的にラットをエーテル麻酔下にて屠殺し、膀胱上皮病変を検索した。免疫組織学的検索では、cyclin D1の過剰発現が前癌病変である乳頭状ないし結節状(PN)過形成の17%、乳頭腫の66%と移行上皮癌の69%に

見られたが、p53核陽性像はPN過形成では見られず、移行上皮癌でもその頻度はわずか2%であった。RT-PCRによる腫瘍でのmRNAの発現は正常と比べ*cyclin D1*、*cyclin E*では増加したが、*p21*の発現は減少した。腫瘍では、正常と比べ2倍以上の*cyclin D1* mRNA過剰発現が18、24週においてそれぞれ50、60%に見られた。*In situ*ハイブリダイゼーション法を用い、*cyclin D1* mRNA発現の局在性を検索すると、免疫組織学検索の結果と一致していた。さらに25例の腫瘍においてPCR-SSCP法を用いてK-ras、H-rasおよびp53遺伝子の変異を検索したところ、いずれの変異も認めなかった。以上の研究は*cyclin D1* 過剰発現が膀胱癌プロモーションに重大な役割を演じることを明確にしたものであり、今後の発癌メカニズムの解析に寄与する点が少なくないと考えられる。よって、著者は博士（医学）の学位を授与するに値するものと認められた。